

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: CORINNA MAUL ET AL
Serial No.: To Be Determined
Filed: October 3, 2003
TITLE: UTILIZATION OF SUBSTITUTED IMIDAZO[1,2-A]-
PYRIDIN-3-YL-AMIDE AND IMIDAZO[1,2-A]-PYRIDIN-
3-YL-AMINE COMPOUNDS IN PHARMACEUTICAL
FORMULATIONS

CLAIM OF CONVENTION PRIORITY

Mail Stop Patent Application

Director of the U.S. Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Priority is hereby claimed based on the following foreign patent application:


Fed. Rep. of Germany
Application No. 101 17 184.6
filed April 5, 2001

and it is respectfully requested that the instant application be accorded the benefit of the filing date of said foreign application pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119.

In support of this claim, a duly certified copy of said foreign application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

Date: October 3, 2003



J. D. Evans
Registration No. 26,269
Christopher T. McWhinney
Registration No. 42,875

CROWELL & MORING, LLP
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844
JDE/CTM



CROWELL & MORING LLP
P.O. Box 14300
Washington, D.C. 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500

October 3, 2003

Mail Stop PATENT APPLICATION

Director of the U.S. Patent and Trademark Office
Alexandria, VA 22313-1450

Re: New U.S. Patent Appln.
Our Ref: 029310. 52789US

Sir:

Transmitted herewith for filing is a continuation application of international application No. PCT/EP02/03796 filed April 5, 2002 of:

Corinna MAUL, Hagen-Heinrich HENNIES, and Bernd SUNDERMANN

entitled: UTILIZATION OF SUBSTITUTED IMIDAZO[1,2-A]-
PYRIDIN-3-YL-AMIDE AND IMIDAZO[1,2-A]-PYRIDIN-
3-YL-AMINE COMPOUNDS IN PHARMACEUTICAL
FORMULATIONS

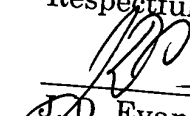
Enclosed are:

1. Application Data Sheet.
2. Specification, including 47 claims (37 pages).
3. Certified copy of Priority Document 101 17 184.6, filed in the Fed. Rep. of Germany on April 5, 2001, the priority of which is being claimed under 35 U.S.C. §119 and 37 C.F.R. §1.55.
4. Benefit is hereby claimed under 35 U.S.C. §120 of international application No. PCT/EP02/03796 filed April 5, 2002.
5. The filing fee has been calculated as shown below:

Basic Fee					
Total Claims	<u>47</u>	-	20	=	<u>27</u> x \$385/770 = \$770.00
Independent Claims	<u>4</u>	-	3	=	<u>1</u> x \$ 9/18 = \$486.00
Multiple Dependent Claim Presented					\$ 43/86 = \$ 86.00
Total Filing Fee					\$145/290 = \$
					<u>\$1,342.00</u>

The filing fee is being deferred.

Respectfully submitted,


J.D. Evans
Registration No. 26 269

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 17 184.6

Anmeldetag: 05. April 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH,
Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid-
und -aminverbindungen

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Hintermeier

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eig. Zeichen GRA 3059)

5 Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und -aminverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-
amid- und
-aminverbindungen sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, Verfahren
10 zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie
deren Verwendung als Inhibitoren für die Stickstoffmonoxid-Synthase und
zur Herstellung von Arzneimitteln.

Stickstoffmonoxid (NO) reguliert zahlreiche physiologische Prozesse, unter
15 anderem die Neurotransmission, die Relaxation und Proliferation von
glatter Muskulatur, die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie
die Gewebeverletzung und Entzündung. Aufgrund der Vielzahl von
Signalfunktionen wird Stickstoffmonoxid mit einer Reihe von Krankheiten in
Verbindung gebracht, beispielsweise in L. J. Ignarro, Angew. Chem. (1999),
20 111, Seiten 2002-2013 und in F. Murad, Angew. Chem. Int. Ed. (1999),
111, Seiten 1976-1989. Eine wichtige Rolle bei der therapeutischen
Beeinflussung dieser Krankheiten spielt dabei das für die physiologische
Bildung von Stickstoffmonoxid verantwortliche Enzym, die
Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase). Bislang wurden drei
25 verschiedene Isoformen der NO-Synthase identifiziert, nämlich die beiden
konstitutiven Formen nNO-Synthase und eNO-Synthase sowie die
induzierbare Form iNO-Synthase (A. J. Hobbs, A. Higgs, S. Moncada,
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220; I. C. Green, P.-
E. Chabrier, DDT (1999), 4, Seiten 47-49; P.-E. Chabrier et al., Cell. Mol.
30 Life Sci. (1999), 55, Seiten 1029-1035).

Die Hemmung der NO-Synthase eröffnet neue Therapieansätze für verschiedene Krankheiten, die mit Stickstoffmonoxid in Zusammenhang stehen (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220; I. C. Green, P.-E. Chabrier, DDT (1999), 4, Seiten 47-49; 5 P.-E. Chabrier et al., Cell. Mol. Life Sci. (1999), 55, Seiten 1029-1035), wie beispielsweise Migräne (L. L. Thomsen, J. Olesen, Clinical Neuroscience (1998), 5, Seiten 28-33; L. H. Lassen et al., The Lancet (1997), 349, 401-402), septischer Schock, neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, 10 Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebrale Ischämie, Diabetes, Meningitis und Arteriosklerose. Darüber hinaus kann die Inhibierung der NO-Synthase einen Effekt auf die Wundheilung, auf Tumoren und auf die Angiogenese haben sowie eine unspezifische Immunität gegen Mikroorganismen bewirken (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. 15 Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220).

Bislang bekannte Wirkstoffe, die die NO-Synthase hemmen, sind neben L-NMMA und L-NAME— d.h. Analoga des L-Arginins, aus dem in-vivo unter Beteiligung von NO-Synthase Stickstoffmonoxid und Citrullin gebildet 20 werden - u.a. S-Methyl-L-citrullin, Aminoguanidin, S-Methylisoharnstoff, 7-Nitroindazol und 2-Mercaptoethylguanidin (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220).

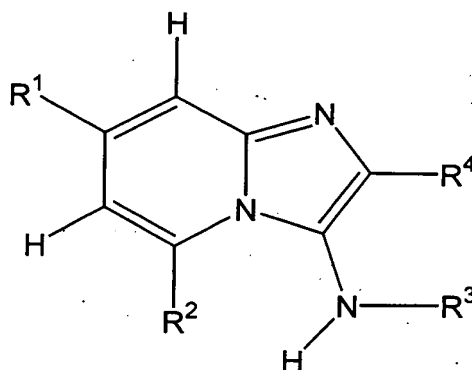
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Verbindungen zur 25 Verfügung zu stellen, die insbesondere als Inhibitoren für die Stickstoffmonoxid-Synthase wirken und sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen.

Diese pharmazeutischen Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen 30 Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz,

cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundheilung eignen.

- Erfindungsgemäß wurde diese Aufgabe durch die Bereitstellung
- 5 substituiertes Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und -aminverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst, die als Inhibitoren für die Stickstoffmonoxid-Synthase wirken und sich insbesondere zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, wie
- 10 Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundheilung eignen.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und -aminverbindungen der allgemeinen Formel I,



I

worin jeweils

- 10 R^1 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 , vorzugsweise für einen
- 15 C_{1-8} -Alkyl-Rest, F, Cl, Br, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 , besonders bevorzugt für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht,
- 20 R^2 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 , vorzugsweise für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für H, besonders bevorzugt für H steht,

R^3 für H, $C(=O)R^8$ oder SO_2R^8 , vorzugsweise für H oder $C(=O)R^8$, besonders bevorzugt für H steht,

5

R^4 für H, einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

15

R^5 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

25

R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe

30

gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

5

R⁷ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

10

R⁸ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, einen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen C₃₋₈-Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C₁₋₈-Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

15

20

in Form ihrer Base oder eines physiologisch verträglichen Salzes, wobei die Verbindungen

25

3-Amino-2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-monohydrochlorid,

7-Methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,

30

N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-acetamid,

4-Methyl-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-phenyl-5-thiazolcarboxamid,

N-(7-Methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-benzamid,

5

4-Chlor-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-benzamid,

4-Fluor-N-(7-Methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-benzamid,

10

2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,

4-(3-Amino-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenol,

15

N-[4-(3-Amino-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-chlor-5-methoxyphenyl]-acetamid,

2-Methyl-7-(2-phenylethyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,

6-Brom-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamid,

20

7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,

5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,

25

3-Amino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-maleat (1:1),

N1-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-sulfanilamid und

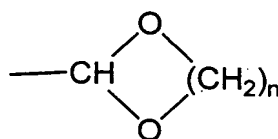
4'-[(7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)sulfamoyl]-acetanilid

30

ausgenommen sind.

Der Ausdruck "C₁₋₈-Alkyl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder wenigstens einfach substituiert sein können, mit 1 bis 8 Kohlenstoff-Atomen. Das heißt, es werden neben C₁₋₈-Alkanylen auch C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyle umfaßt, wobei die Alkenyle mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die Alkinyle mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweisen. Vorzugsweise ist der C₁₋₈-Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl, Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl.

Sofern der C₁₋₈-Alkyl-Rest einfach oder mehrfach substituiert vorliegt, ist (sind) ein oder mehrere Wasserstoffrest(e) bevorzugt durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl,



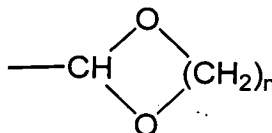
mit $n = 1, 2$ oder 3 , $C(=S)C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl, $C(=O)$ -Heteroaryl, $C(=S)$ -Heteroaryl, $C(=O)$ -Heterocyclyl, $C(=S)$ -Heterocyclyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, CO_2 -Alkyl-Aryl, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ -Alkyl, $C(=O)NHAryl$, $C(=O)NH$ -Heterocyclyl, $C(=O)N(Alkyl)_2$, $C(=O)N(Alkyl-Aryl)_2$, $C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)_2$, $C(=O)N(Heterocyclyl)_2$, SO -Alkyl, SO_2 -Alkyl, SO_2NH_2 , SO_3H , Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ersetzt, wobei unter mehrfach substituierten C_{1-8} -Alkyl-Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen Atomen oder an demselben Atom des C_{1-8} -Alkyl-Restes mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen Kohlenstoff-Atom wie im Falle von CF_3 oder $-CH_2CF_3$ oder an verschiedenen Atomen wie im Falle von $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Sofern der Substituent selbst eine Alkylgruppe aufweist, ist diese bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, CH_2-OH und CF_3 .

Der Ausdruck " C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest" umfaßt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder wenigstens einfach substituiert sein können, wobei die Bindung des Cycloalkyl-Restes an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I über jedes beliebige Ringglied des Cycloalkyl-Restes erfolgen kann. Bevorzugt ist der C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Besonders bevorzugt ist der C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest ein Cyclohexyl-Rest.

- Der Ausdruck "C₃₋₇-Heterocyclyl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome im Ringsystem aufweist, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und
- 5 der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, nicht aber aromatisch ist und unsubstituiert oder wenigstens einfach substituiert sein kann. Die Bindung des Heterocyclyl-Restes an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I kann über jedes beliebige Ringglied des Heterocyclyl-Restes erfolgen. Der Heterocyclyl-Rest kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems
- 10 sein. Bevorzugte Heteroatome sind ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Vorzugsweise ist der C₃₋₇-Heterocyclyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranlyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.
- 15 Der Ausdruck "Aryl-Rest" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, die auch mit weiteren gesättigten, zumindest teilweise ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein können, wobei die Bindung des Aryl-Restes an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I über jedes beliebige Ringglied des
- 20 Aryl-Restes erfolgen kann. Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryl-Restes vorliegen. Vorzugsweise ist der Aryl-Rest ausgewählt aus der Gruppe von unsubstituierten oder wenigstens einfach substituiertem Phenyl,
- 25 Anthracenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl. Besonders bevorzugt ist der Aryl-Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl und 1-Naphthyl.
- 30 Der Ausdruck "Heteroaryl-Rest" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der

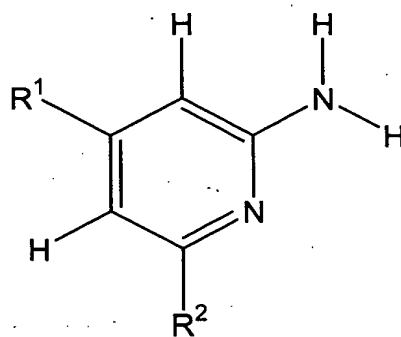
- mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, aufweist, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und wobei die Bindung an das Grundgerüst der allgemeinen Formel I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Sofern der
- 5 Heteroaryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese Heteroarylsubstituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls vorhanden sein. Der Heterocyclus kann auch mit weiteren gesättigten, zumindest teilweise ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein.
- 10 Bevorzugte Heteroatome sind ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Vorzugsweise ist der Heteroaryl-Rest ausgewählt aus der Gruppe von unsubstituiertem oder wenigstens einfach substituiertem Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl,
- 15 Pyrimidinyl, Indolizinyll, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinazolinyll, Carbazolyl, Phenazinyl und Phenothiazinyl. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste sind ausgewählt aus der Gruppe Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Furan-2-yl, Furan-3-yl, 5-Hydroxymethylen-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, 5-[1,3]-dioxolan-furan-2-yl, 5-Carbonsäure-furan-2-yl, Thien-2-yl (2-Thiophen),
- 20 Thien-3-yl (3-Thiophen) und 5-Carbonsäure-2-thiophen (5-Carbonsäure-thien-2-yl).
- Sofern der C₃₋₈-Cycloalkyl, der C₃₋₇-Heterocyclyl-, der Aryl- oder der Heteroaryl-Rest einfach oder mehrfach substituiert ist, wird darunter
- 25 bevorzugt die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂,
- 30 N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl,

O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-Aryl,



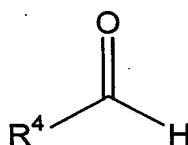
- 5 mit $n = 1, 2$ oder 3 , C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl verstanden, wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann. Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit gleichen oder unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl-Reste" sind besonders bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, CF₃, OH und O-CH₃. Für "Heteroaryl-Reste" sind besonders bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe OH, O-CH₃, CH₂OH, NO₂, CO₂H, CO₂Ethyl und [1,3]-Dioxolan. Für "Cycloalkyl-Reste" sind besonders bevorzugte Substituenten CO₂H oder CO₂Ethyl.
- 20 Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung der allgemeinen Formel I 7-Methyl-2-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-a]pyrididin-3-yl-amin oder ein physiologisch verträgliches Salz, vorzugsweise das entsprechende Hydrochlorid.
- 25 Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Salze wenigstens ein Asymmetriezentrum aufweisen, können sie in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Enantiomeren, ihrer reinen Diastereomeren oder in Form eines Gemisches aus wenigstens

- zwei der vorstehend genannten Stereoisomeren vorliegen. Ebenso können die erfindungsgemäßen substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und -aminverbindungen der allgemeinen Formel I auch in Form von Mischungen ihrer Enantiomeren oder Diastereomeren vorliegen. Diese
- 5 Mischungen können die jeweiligen Stereoisomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis aufweisen. Bevorzugt liegen chirale substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid bzw. -aminverbindungen der allgemeinen Formel I in enantiomerenreiner Form vor.
- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung substituerter Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-aminverbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß der oben
- 15 angegebenen allgemeinen Formel I haben, indem wenigstens ein substituiertes 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel II,



II

- 5 worin die Reste R^1 und R^2 die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben, in Lösung mit wenigstens einem Aldehyd der allgemeinen Formel III,



III

10

- worin der Rest R^4 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, und wenigstens einem Alkalimetallcyanid umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und
- 15 die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, falls erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden reinigt und gegebenenfalls isoliert.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden ein substituiertes 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel II, ein Aldehyd der allgemeinen Formel III und ein Alkalimetallcyanid in äquimolaren Mengen umgesetzt.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel III können sowohl in reiner Form als auch in Form ihrer Anlagerungsverbindungen, beispielsweise in Form ihrer Bisulfit-Addukte eingesetzt werden.

- 5 Als Alkalimetallcyanid kommt in dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt Kaliumcyanid, Natriumcyanid oder deren Mischung, besonders bevorzugt Kaliumcyanid zum Einsatz.

- Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung substituierter
10 Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-aminverbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben kann sowohl in unpolaren als auch in polaren Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei die polaren Lösungsmittel sowohl protisch als auch
15 aprotisch sein können. Es können auch Mischungen der vorstehend genannten Lösungsmittel zum Einsatz kommen.

- Vorzugsweise wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren als Lösungsmittel Wasser oder ein auf Wasser basierendes Lösungsmittelgemisch
20 eingesetzt.

- Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Temperatur über einen breiten Bereich variieren. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens beträgt die
25 Temperatur 0 bis 150 °C, besonders bevorzugt 10 bis 100°C.

- Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl bei Normaldruck als auch bei vermindertem oder erhöhten Druck durchgeführt werden. Bevorzugt kann es bei erhöhtem Druck, besonders bevorzugt bei einem Druck von bis
30 zu 3 bar durchgeführt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Umsetzung des substituierten 2-Aminopyridins der allgemeinen Formel II mit dem Aldehyd der allgemeinen Formel III und dem Alkalicyanid unter Mikrowellenbestrahlung.

5

Die substituierten 2-Aminopyridine der allgemeinen Formel II und die Aldehyde der allgemeinen Formel III sind allgemein am Markt erhältlich oder können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amidverbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für $(C=O)R^8$ steht und die Reste R^1 , R^2 sowie R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, indem man wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben, mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^8-(C=O)-OH$, $R^8-(C=O)-X$ oder $R^8-(C=O)-O-(C=O)-R^8$, worin X für Cl, Br oder I steht und der Rest R^8 jeweils die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für $(C=O)R^8$ steht und die Reste R^1 , R^2 sowie R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt und diese, falls erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden reinigt und gegebenenfalls isoliert.

25

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amidverbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für SO_2R^8 steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, indem man wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die

30

Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel R^8 -SO₂-OH, R^8 -SO₂-X oder R^8 -SO₂-O-SO₂-R⁸, worin X für Cl, Br oder I steht und der Rest R^8 jeweils die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für SO₂R⁸ steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben umgesetzt und diese, falls erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden reinigt und gegebenenfalls isoliert.

Die Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid-verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für (C=O)R⁸ oder SO₂R⁸ steht und jeweils die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, kann sowohl in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch als auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Als Lösungsmittel kann bevorzugt ein unpolares, ein polares, protisches oder ein polares, aprotisches Lösungsmittel zum Einsatz kommen.

Die Temperatur kann über einen breiten Bereich variieren, Bevorzugt beträgt die Temperatur 0 bis 300 °C, besonders bevorzugt 5 bis 250°C.

Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid-verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für (C=O)R⁸ steht und die Reste R^1 , R^2 sowie R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, indem die Umsetzung mit einem Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel R^8 -(C=O)-O-(C=O)-R⁸ in einem aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 25 bis 250 °C erfolgt.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid-verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für $(C=O)R^8$ steht und die Reste R^1 , R^2 sowie R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß der
 5 allgemeinen Formel I haben, indem die Umsetzung mit einem Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel $R^8-(C=O)-O-(C=O)-R^8$ ohne Lösungsmittel unter Mikrowellenbestrahlung erfolgt.

Die erfindungsgemäßen substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und
 10 -aminverbindungen der allgemeinen Formel I können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sowohl als freie Base als auch als Salz isoliert werden. Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß den oben beschriebenen erfindungsgemäßen
 15 Verfahren und ggf. anschließender Aufarbeitung nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten. Die so erhaltene oder in-situ ohne Isolierung gebildete freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann dann, beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure,
 20 vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das entsprechende, physiologisch verträgliche Salz
 25 übergeführt werden.

Die Überführung der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on
 30 (Methylethylketon), gelösten erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I als freie Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) erhalten werden.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und

-aminverbindungen der allgemeinen Formel I nach dem
erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in Form ihrer Racemate oder
5 anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder
Diastereomeren erhalten werden, können diese nach üblichen, dem
Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden.

Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere
Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter
10 erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren
der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere
einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels
Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder
(+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander
15 getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und
-aminverbindungen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch
unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in
20 Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher
Arzneimittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte
Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- oder -aminverbindung der allgemeinen
25 Formel I einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen
sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

30 Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur
Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen
Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus

Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundbehandlung.

5 Die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- oder -aminverbindung der allgemeinen Formel I einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen zur Inhibierung der Stickstoffmonoxid-Synthase, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Migräne, septischem Schock,
10 neurodegenerativen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundbehandlung ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- oder -aminverbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Migräne, septischem Schock,
20 neurodegenerativen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen oder Pilzerkrankungen oder zur Wundbehandlung.

25 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen,
30 Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

5 Neben wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Imidazo[1,2-a]-
pyridin-3-yl-amid- oder -aminverbindung der allgemeinen Formel I
einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen enthalten die
erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch
verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind
aus der Gruppe von Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmittel,
10 Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen,
Konservierungsstoffen, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen
und Bindemitteln.

15 Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die
einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel
oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal,
intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf
Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert
werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen
20 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen,
Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation
Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen
sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I
in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls
25 unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete
perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare
Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der
allgemeinen Formel I auch verzögert freisetzen.

30 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von
üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und
Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical

Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

5

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder dem Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 500 mg/kg, besonders bevorzugt 2 bis 250 mg pro kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Molekularpharmakologische Untersuchungen:

20

Im folgenden werden die zur Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Synthase Inhibierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendeten Assays beschrieben:

Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)-Assay

25

Dieser Assay erlaubt die Bestimmung der prozentualen Hemmung von NO-Synthase durch eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Messung der NOS-Aktivität bei Einwirken der Verbindung. Dabei wird NO-Synthase zusammen mit radioaktiv markiertem Arginin und der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I unter geeigneten Bedingungen gemischt. Nach Abbruch der NO-Bildungsreaktion zu einem

30

vorgegebenen Zeitpunkt wird die Menge an nicht umgesetztem Arginin direkt oder indirekt bestimmt. Der Vergleich dieser Menge mit der in einem ohne Zusatz einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I und unter sonst gleichen Bedingungen aus der Mischung von NOS und Arginin zurückbleibenden Menge an Arginin ergibt die prozentuale Hemmung von NO-Synthase durch die getestete Verbindung. Dieser Assay läßt sich wie folgt durchführen:

- (a) Inkubation der NO-Synthase mit markiertem Arginin als Substrat in einem Reaktionsgefäß,
- (b) Trennung des markierten Arginins von dem gegebenenfalls als Produkt der enzymatischen Reaktion entstandenen, markierten Citrullin zu einem Zeitpunkt, zu dem die Konzentration an Citrullin ansteigt,
- (c) Messung der Menge an jeweils abgetrenntem Arginin.

Die Trennung erfolgt über eine Filterplatten-Membran.

Dieser NOS-Assay eignet sich insbesondere für ein "High Throughput Screening" (HTS) auf Mikrotiterplatten (MTP).

HTS-NOS-Assay: Allgemeine Verfahrensweise

In diesem HTS-NOS-Assay wird radioaktives Arginin als Substrat benutzt. Das Assayvolumen kann je nach Art der Mikrotiterplatte (MTP) im Bereich zwischen 25 µl und 250 µl gewählt werden. In Abhängigkeit von der

benutzten Enzymquelle werden Cofaktoren und Coenzyme zugefügt. Die Inkubation der Ansätze in dieser Mikrotiterplatte (Assay-MTP) gemäß Schritt (a) wird bei Raumtemperatur vorgenommen und beträgt je nach verwendeter Enzymaktivität (units) zwischen 5 und 60 Minuten. Zum Ende der Inkubation (Schritt (a)) wird die Platte in einen Zellharvester plaziert, der mit einer MTP bestückt ist, die eine Kationenaustauschermembran als Filterboden besitzt (Filter-MTP). Alle Ansätze der Assay-MTP werden in diese Filter-MTP überführt und über eine Kationenaustauscher-Filter-Platte, einen mit Phosphatgruppen beladenen Papierfilter, abgesaugt. Die Filter-MTP wird anschließend mit Puffer oder Wasser gewaschen. Mit Hilfe dieser Vorgehensweise wird das verbliebene Substrat Arginin auf dem Kationenaustauscher gebunden, während das enzymatisch gebildete radioaktive Citrullin quantitativ ausgewaschen wird. Nach Trocknen der Filter-MTP und Zugabe von Szintillationsflüssigkeit kann das gebundene Arginin am Szintillationszähler ausgezählt werden. Eine nicht gehemmte NOS-Reaktion spiegelt sich in einer geringen Radioaktivität wieder. Eine gehemmte Enzymreaktion bedeutet, daß das radioaktive Arginin nicht umgesetzt worden ist. Das heißt, auf dem Filter befindet sich eine hohe Radioaktivität.

Verwendete Materialien

- Arginin, L-[2, 3, 4-³H]-monohydrochlorid; Best.-Nr. NET-1123, Fa. NEN
- CaCl₂ wasserfrei; Best.- Nr. 2388.1000; Fa. Merck KGaA
- 1.4-Dithiothreitol (DTT), Best.-Nr. 708984; Fa. ROCHE
- Na₂EDTA-Dihydrat; Best.-Nr. 03680; Fa. FLUKA
- HEPES, Best.-Nr. H-3375; Fa. SIGMA
- NADPH, Tetranatriumsalz; Best.-Nr. 1585363; Fa. ROCHE
- TRIS; BEST.-Nr. 93349; Fa. FLUKA

- Enzym-Präparationspuffer: 50 mM Tris-HCl mit 1 mM EDTA: Der pH-Wert des Puffers wurde bei 4 °C auf 7,4 eingestellt.
- 5 Inkubationspuffer (-medium): 50 mM HEPES mit 1 mM EDTA; 1,25 mM CaCl_2 und 1 mM Dithiothreitol.
Der pH-Wert des Puffers wurde bei 25 °C auf 7,4 eingestellt.
- 10 Waschmedium: H_2O

Enzympräparation

- Als Ausgangsgewebe wurden Ratten-Cerebelli benutzt. Die Tiere wurden betäubt und getötet, das Gehirngewebe, das Cerebellum, wurde
- 15 herauspräpariert, pro Rattenkleinhirn wurde 1 ml Enzympräparationspuffer (4 °C) hinzugegeben, und es wurde mit einem Polytron-Homogenisierer für 1 min bei 6000 U/min aufgeschlossen. Danach erfolgte Zentrifugation bei 4 °C für 15 min bei 20 000 g und anschließend Abdekantieren des Überstand und portioniertes Einfrieren bei -80 °C (Verwerfen des Niederschlags).

20

Inkubationsansatz:

- 25 Verwendet wurden 96-well MTP mit einer „Well“-Kapazität von $\leq 250 \mu\text{l}$
Pipettierreihenfolge: siehe Tabelle 1:

Tabelle 1:

Substanz	Molarität i.A.	μl	* Protein i.A:
Inkubat.-Puffer	-	100	-
Testsubstanz	variabel; vorzugsweise 10^{-5}M	variabel; vorzugsweise 20 μl	-
NADPH	0,5 mM	20	-
Enzym (s. Beispiel 3)	-	variabel; maximales Volumen der Enzymlösung = 50 μl	variabel; maximale einsetzbare Proteinmenge = 100 μg
$[^3\text{H}]$ Substrat	variabel; vorzugsweise 50 nM	variabel; vorzugsweise 10 μl	-
Endvolumen:		max. 250 μl	

5 * Die Proteinbestimmung erfolgte nach O.H. Lowry et al; J. Biol.Chem. 193, 265 (1951). Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

i.A. = im Ansatz

10 Nach beendetem Pipettivorgang wurde ein Deckel auf diese MTP (Assay-MTP) gelegt. Inkubation bei 25 °C (Raumtemperatur (RT)) für 5-60 min, je nach Menge und Aktivität des eingesetzten Enzyms.

15 Anschließend wurde der Inhalt der Assay-MTP mit Hilfe eines 96-well Cell-Harvesters in eine 96-well Kationenaustauscher MTP (Filter-MTP) transferiert und abgesaugt. Es schloß sich eine einmalige Wäsche mit 200 ml H_2O (aus einer Wanne) an.

Dann wurde die Platte für 1 h bei 60°C im Trockenschrank getrocknet. Dann wurde die Bodenseite der Filter-MTP von unten her exakt mit einem

„back seal“ versiegelt. Danach wurden pro well 35 µl Szintillator hinzupipettiert. Ferner wurde die Plattenoberseite mit einem „top seal“ versiegelt. Nach 1 h Wartezeit wurde die Platte am β -Counter ausgemessen.

5

Im HTS-Betrieb wurden das Inkubationsmedium, NADPH- und Enzymlösung vor Beginn des Pipettierschrittes vereint, um nicht zeitaufwendig drei separate Pipettierungen vornehmen zu müssen.

10

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:**Allgemeine Arbeitsvorschrift I**

- 5 In einem Dreihalskolben wurde das substituierte 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel II in Wasser vorgelegt, eine äquimolare Menge des Bissulfitadduktes des Aldehyds der allgemeinen Formel III zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Temperatur von 20 bis 25 °C abgekühlt und mit einer äquimolaren Menge
- 10 wäßriger Kaliumcyanidlösung versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst drei Stunden bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C und dann über Nacht bei 50 °C gerührt.
- Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung gegebenenfalls zunächst filtriert. Das Filtrat wurde dann mit Dichlormethan und Diethylether
- 15 extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 2-Butanon gelöst, durch Zugabe eines halben Moläquivalents Wasser gefolgt von 1,1 Äquivalenten Chlortrimethylsilan und anschließendem Rühren über Nacht gefällt.

20 Allgemeine Arbeitsvorschrift II:

- Das nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I hergestellte primäre Amin wurde in einem Teflongefäß mit 20 Äquivalenten Acetanhydrid versetzt. Das Gefäß wurde verschlossen und in der Mikrowelle für fünf bis sechzig
- 25 Minuten mit 800 Watt behandelt, so daß die Temperatur 100 °C nicht überstieg. Nach Abkühlung auf 20 bis 25 °C wurde die Reaktionslösung in eiskalte, circa fünf-prozentige Kaliumcarbonatlösung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die so erhaltene organische Phase wurde über Natriumsulfat und/oder Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt. Das so
- 30 erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt und anschließend gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I das entsprechende Hydrochlorid gefällt.

5 **Beispiel 1:****7-Methyl-2-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylamin**

10 2,9 g 2-Amino-4-methylpyridin wurden in 20 ml Wasser vorgelegt, 5,0 g des Bisulfitadduktes von Thiophen-3-carbaldehyd zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt.

Nach Abkühlung auf eine Temperatur von 20 bis 25 °C wurde eine Lösung von

15 1,74 g Kaliumcyanid in Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung zunächst drei Stunden bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C und anschließend über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff von 7-Methyl-2-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylamin wurde abfiltriert und mit Diethylether gründlich gewaschen.

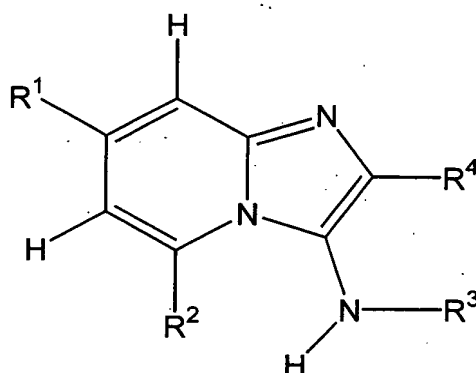
20 Das so erhaltene Rohprodukt (3,47 g) wurde in 28 ml 2-Butanon gelöst und durch Zugabe von 150 µl Wasser gefolgt von 2,1 ml Chlortrimethylsilan und anschließendem Rühren über Nacht das entsprechende Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute an 7-Methyl-2-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylamin-hydrochlorid betrug 3,77 g (entsprechend 53 % der Theorie).

25 **Molekularpharmakologische Untersuchung:**

Die gemäß Beispiel 1 hergestellte Verbindung wurde, wie obenstehend beschrieben, im HTS-NOS-Assay getestet. Die Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthase (10 µM) durch die erfindungsgemäße
30 Verbindung gemäß Beispiel 1 betrug 89 %.

Patentansprüche:

1. Substituierte Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen der allgemeinen Formel I,



worin jeweils

R^1 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 steht,

R^2 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 steht,

R^3 für H, $C(=O)R^8$ oder SO_2R^8 steht

- 5 R^4 für H, einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 10
- 15 R^5 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen C_{3-7} -Heterocyclyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 20
- 25 R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 30

- 5 R^7 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,
- 10
- 15 R^8 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, einen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen C_{3-8} -Cycloalkyl-Rest, einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten
- 20 Aryl-oder Heteroaryl-Rest steht,
- in Form ihrer Base oder eines physiologisch verträglichen Salzes, wobei die Verbindungen
- 25 3-Amino-2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-monohydrochlorid,
- 7-Methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,
- N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-acetamid,
- 30 4-Methyl-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-phenyl-5-thiazolcarboxamid,

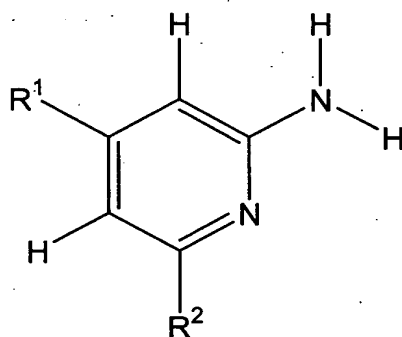
- 5 N-(7-Methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-benzamid,
 4-Chlor-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-benzamid,
 4-Fluor-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-benzamid,
 2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,
 10 4-(3-Amino-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenol,
 N-[4-(3-Amino-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-chlor-5-methoxyphenyl]-acetamid,
 15 2-Methyl-7-(2-phenylethyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,
 6-Brom-N-(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamid,
 20 7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,
 5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin,
 3-Amino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-maleat (1:1),
 25 N1-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-sulfanilamid und
 4'-[(7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)sulfamoyl]-acetanilid
 30 ausgenommen sind.

- 5
2. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und -aminverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, F, Cl, Br, CN, NO_2 , NH_2 , $C(=O)R^5$, CO_2H , CO_2R^6 , OH oder OR^7 , vorzugsweise für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht.
- 10
3. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für H, vorzugsweise für H steht.
- 15
4. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 für H oder $C(=O)R^8$, vorzugsweise für H steht.
- 20
5. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
- 25
6. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
- 30
7. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
8. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^7

für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.

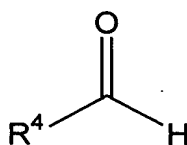
- 5 9. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R⁸ für einen C₁₋₈-Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.
- 10 10. Substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid und -aminverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel I 7-Methyl-2-thiophen-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-amin oder ein entsprechendes physiologisch verträgliches Salz, vorzugsweise das entsprechende Hydrochlorid ist.

11. Verfahren zur Herstellung substituierter Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-aminverbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein substituiertes 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel II



II

worin die Reste R^1 und R^2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, in Lösung mit wenigstens einem Aldehyd der allgemeinen Formel III,



III

worin R^4 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat, und wenigstens einem Alkalimetallcyanid umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, falls erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden reinigt und gegebenenfalls isoliert.

- 5 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß ein substituiertes 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel II, ein Aldehyd der allgemeinen Formel III und ein Alkalimetallcyanid in äquimolaren Mengen umgesetzt werden.
- 10 13. Verfahren gemäß Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Aldehyd der allgemeinen Formel II in Form seines Bisulfit-Adduktes eingesetzt wird.
- 15 14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalimetallcyanid Kaliumcyanid, Natriumcyanid oder deren Mischung, vorzugsweise Kaliumcyanid eingesetzt wird.
- 20 15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Wasser oder ein auf Wasser basierendes Lösungsmittelgemisch eingesetzt wird.
- 25 16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C, vorzugsweise von 10 bis 100°C durchgeführt wird.
- 30 17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß es bei erhöhtem Druck, vorzugsweise bei einem Druck von bis zu 3 bar durchgeführt wird.
18. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt wird.

19. Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid-verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin der Rest R^3 für $(C=O)R^8$ steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^8-(C=O)-OH$, $R^8-(C=O)-X$ oder $R^8-(C=O)-O-(C=O)-R^8$, worin X für Cl, Br oder I steht und der Rest R^8 jeweils die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 umsetzt, worin der Rest R^3 für $(C=O)R^8$ steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, und diese, falls erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden reinigt und gegebenenfalls isoliert.
20. Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid-verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin der Rest R^3 für SO_2R^8 steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^3 für H steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^7 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel R^8-SO_2-OH , R^8-SO_2-X , $R^8-SO_2-O-SO_2-R^8$, worin X für Cl, Br oder I steht und der Rest R^8 jeweils die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 umsetzt, worin der Rest R^3 für SO_2R^8 steht und die Reste R^1 , R^2 und R^4 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, und diese, falls erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden reinigt und gegebenenfalls isoliert.

21. Verfahren gemäß Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem unpolaren, einem polaren, protischen oder einem polaren, aprotischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch der vorstehend genannten Lösungsmittel erfolgt.
- 5
22. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur von 0 bis 300 °C, vorzugsweise von 10 bis 250°C, durchgeführt wird.
- 10
23. Verfahren gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel $R^8-(C=O)-O-(C=O)-R^8$ in einem aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 25 bis 250 °C erfolgt.
- 15
24. Verfahren gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel $R^8-(C=O)-O-(C=O)-R^8$ ohne Lösungsmittel unter Mikrowellenbestrahlung erfolgt.
- 20
25. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid oder -aminverbindung gemäß Anspruch 1-10 einschließlich der in Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 25
26. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Migräne.
27. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von septischem Schock.
- 30
28. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.

29. Arzneimittel gemäß Anspruch 28 zur Behandlung von Multipler Sklerose.
- 5 30. Arzneimittel gemäß Anspruch 28 zur Behandlung von Morbus Parkinson.
31. Arzneimittel gemäß Anspruch 28 zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
- 10 32. Arzneimittel gemäß Anspruch 28 zur Behandlung von Morbus Huntington.
33. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Entzündungen.
- 15 34. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Entzündungsschmerz.
35. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von cerebraler Ischämie.
- 20 36. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Diabetes.
37. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Meningitis.
- 25 38. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Arteriosklerose.
39. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Krebserkrankungen.
- 30 40. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Behandlung von Pilzkrankungen.

41. Arzneimittel gemäß Anspruch 25 zur Wundheilung.

5 42. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- oder -aminverbindung gemäß Anspruch 1-10 einschließlich der in Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen als Inhibitor für die Stickstoffmonoxid-Synthase.

10 43. Verwendung gemäß Anspruch 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundbehandlung.

15 44. Verwendung wenigstens einer substituierten Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- oder -aminverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 einschließlich der in Anspruch 1 ausgenommenen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
20 Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundbehandlung.

25

Zusammenfassung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl-amid- und -aminverbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie deren Verwendung als Inhibitoren für die Stickstoffmonoxid-Synthase und zur Herstellung von Arzneimitteln.